

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2003年2月20日 (20.02.2003)

PCT

(10)国際公開番号
WO 03/013613 A1(51)国際特許分類⁷: A61K 47/40, 9/70, 47/10, 47/12, 47/14, 47/18, 47/20, 47/26, 47/32, 47/34, 47/44

305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1-25-11 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21)国際出願番号:

PCT/JP02/08164

(74)代理人: 葛和清司 (KUZUWA,Kiyoshi); 〒160-0003 東京都新宿区本塙町19番地 A O Iビル 葛和国際特許事務所 Tokyo (JP).

(22)国際出願日:

2002年8月9日 (09.08.2002)

(25)国際出願の言語:

日本語

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26)国際公開の言語:

日本語

(84)指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30)優先権データ:
特願2001-243792 2001年8月10日 (10.08.2001) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県 烏栖市 田代大官町408番地 Saga (JP).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 補正書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54)Title: PERCUTANEOUS ABSORPTION TYPE MEDICINAL PREPARATION

(54)発明の名称: 経皮吸収型製剤

(57)Abstract: A percutaneous absorption type medicinal preparation which, even when the base is nonaqueous, attains sufficient percutaneous absorbability and which is reduced in skin irritation and has improved safety. It is characterized by containing one or more members selected from the group consisting of cyclodextrin and cyclodextrin derivatives and one or more drugs.

(57)要約:

本発明は、非水系の基剤においても十分な経皮吸収性、さらには、皮膚の刺激性をも改善しその安全性が向上した経皮吸収型製剤に関し、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体からなる群から選択される1種または2種以上と1種または2種以上の薬物を含むことを特徴とする、経皮吸収型製剤を提供する。

WO 03/013613 A1

明 索 田 書

経皮吸收型製剤

技術分野

本発明は、シクロデキストリンおよび／またはシクロデキストリン誘導体と薬物を含む経皮吸收型製剤に関する。

背景技術

薬物の投与法として多くの薬剤で錠剤、カプセル剤、シロップ剤等を使用した経口投与がされている。しかしながら、経口投与の場合、薬物の吸收後、肝臓での初回通過効果を受け易いことや、投与後一時的に必要以上の血中濃度が認められ、副作用が起こり易い等の欠点があった。この様な経口投与の持つ欠点を解消するため、経皮吸收型製剤の開発が積極的に進められている。この経皮吸收型製剤はそれら欠点を補うだけでなく、投与回数の減少や、コンプライアンスの向上、投与およびその中止の容易さ等の利点も期待され、特に老人や小児の患者で有用であることが知られている。

しかしながら、正常皮膚は本来異物の体内への侵入を防ぐバリヤー機能をもっているため、通常の経皮吸收型製剤に用いられている基剤では、配合された薬効成分の十分な経皮吸收は得難い場合が多い。また、そのバリヤー能を持つ角質層は脂溶性が高いことから、一般に薬物の透過性が著しく低い。

そのため、皮膚の角質層を介する薬物の経皮吸收性を高める工夫が必要とされ、種々の経皮吸收促進剤を含む吸収促進組成や、固体分散体を利用した高分子と薬物の複合体化が検討されている。その中でシクロデキストリンは、薬物と複合体を形成することにより、薬物の溶解性を改善することが知られており、外用剤の分野においてもシクロデキストリンを含有させることで薬物の経皮吸収を促進することが公知となっている。特にシクロデキストリンは薬物の水への溶解度を向上させることに優れていることが知られており、水を含有する基剤での効果が期待されている（薬学雑誌, 101, 857 – 873, 1981）。また、経皮吸

吸収促進剤とシクロデキストリンとで複合体を形成させ、吸収促進剤の効果を増強させる手法が報告されている。

一方、 β -シクロデキストリンの誘導体である、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HP- β -C y D) は、天然型の β -C y Dの2位と6位に2ヒドロキシプロピル基を導入したもので、天然型に比べ水及び低級アルコールにおける溶解性が高く両親媒性の特性を有し、また結晶性が無い非晶質であることを特徴とする誘導体型のシクロデキストリンである。このような特徴を持つHP- β -C y Dに関しては、水への溶解性の低い薬物に有用であり、薬物の水への溶解性を向上させることで、水への溶解速度が向上することが報告されている (WO85/02767)。

しかしながら、これら公知の技術においては、水系基剤とする経皮吸収型製剤における薬物の溶解度の向上および経皮吸収促進の効果が得られているのみであり、非水系の基剤についての効果については開示されていない。非水系の基剤である非水系マトリックス型貼付剤は、一般に全身性の経皮吸収型製剤の剤型として用いられるが、今のところ薬物の十分な経皮吸収効果を有しつつ皮膚刺激性の少ない吸収促進剤は得られていない。

発明の開示

従って、本発明の課題は、非水系の基剤においても十分な経皮吸収性、さらには、皮膚の刺激性をも改善しその安全性が向上した経皮吸収型製剤を提供することにある。

本発明者らは、かかる課題を解決すべく、銳意研究を重ねる中で、シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体と薬物を含む経皮吸収型製剤が、上記課題を解決することを見出し本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体からなる群から選択される1種または2種以上と1種または2種以上の薬物を非水系の基剤中に含むことを特徴とする、経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、経皮吸収型製剤が、非水系マトリックス型貼付剤であることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、シクロデキストリンおよび／またはシクロデキストリン誘導体と薬物とのモル比が、1：0.1～1：10であることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体が、 β -シクロデキストリンおよび β -シクロデキストリン誘導体であることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、 β -シクロデキストリン誘導体が、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンであることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、薬物が、塩基性の官能基を含有する薬物またはその化学的に許容可能な酸付加塩であることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、薬物がプロカテロールまたはその化学的に許容される酸付加塩であり、 β -シクロデキストリンを含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、薬物がペルゴリドまたはその化学的に許容される酸付加塩であり、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、基剤が、ポリイソプレン、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリブタジエン、スチレンブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブチレン-スチレンブロック共重合体、ブチルゴム、天然ゴム、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、ポリシロキサン、アクリル系高分子からなる群から選択される1種または2種以上を含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、基剤が、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体および／またはポリイソブチレンを含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、アクリル系高分子が、アクリル酸エステルを少なくとも1種以上含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、アクリル酸エステルが、アクリル酸2エチルヘキシルおよび／またはアクリル酸ブチルであることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、可塑剤を含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、可塑剤が、鉛油、植物油、炭素数2～20の脂肪酸と炭素数2～20の脂肪アルコールとの脂肪酸エステル類からなる群から選択される1種または2種以上を含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、可塑剤が、流動パラフィン、ポリブテン、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシルからなる群から選択される1種または2種以上を含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、吸収促進剤を含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、吸収促進剤が、ラウリン酸ジエタノールアミド、ソルビタンモノラウレート、グリセロールモノラウレート、グリセロールモノオレート、グリセロールモノカブレート、グリセロールモノカブリレート、ポリオキシエチレン(4)－ラウリルエーテル、ピロチオデカンからなる群から選択される1種または2種以上であることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、吸収促進剤が、ラウリン酸ジエタノールアミドおよび／またはソルビタンモノラウレートを含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、有機酸および／またはその化学的に許容可能な塩を含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、有機酸が、酢酸、プロピオン酸、乳酸、サリチル酸からなる群から選択される1種または2種以上であることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、有機酸が、酢酸であることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、薬物とシクロデキストリンおよび／またはシクロデキストリン誘導体を含む混合物を、非水系の基剤中に溶解もしくは分散させて得ることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、混合物を、溶剤で溶解後、その溶媒を乾燥させて得ることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、混合物を、乾式もしくは湿式条件下で同じバッチ内で粉碎することにより得ることを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

さらに、本発明は、混合物が、さらに可塑剤を含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、混合物が、さらに吸収促進剤を含むことを特徴とする、前記経皮吸収型製剤に関する。

本発明の経皮吸収型製剤は、非水系の基剤においても薬物を基剤中に溶解することができ、薬物の皮膚透過性ばかりでなく、皮膚刺激性、含量安定性または基剤の物理的安定性に優れるものである。

また、本発明の経皮吸収型製剤に有機酸を添加することで、その効果はさらに向上し、驚く程高い薬物の経皮吸収が得られる。

さらに、本発明の経皮吸収型製剤を、シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体と薬物との混合物を、乾式もしくは湿式粉碎させ、その混合物を経皮吸収型製剤の基剤中に溶解もしくは分散させて得ることにより、著しく薬物の経皮吸収を上昇することができる。また、可塑剤、必要であれば有機酸またはその塩、吸収促進剤を添加する場合は、予めシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体および薬物を含む混合物に添加し、混合物を同時に乾式もしくは湿式粉碎することにより、より高い経皮吸収効果を得ることができる。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の非水系マトリックス型貼付剤の構成の例である。

発明を実施するための形態

本発明の経皮吸収型製剤の一形態である非水系マトリックス型貼付剤を例に粘着層中の組成および形態に関して説明する。

本発明の非水系マトリックス型貼付剤とは、図1に示されるような粘着性を示す高分子と薬物を含有する粘着層とその背面の支持体からなる形態をとる。

本発明の非水系マトリックス型貼付剤の粘着層において使用される薬物としては、経皮吸収される薬物であれば特にその種に限定はないが例えば、催眠・鎮静剤（塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン等）、解熱消炎鎮痛剤（酒石酸プロルファノール、クエン酸ペリソキサール等）、興奮・覚醒剤（塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等）、精神神経用剤（塩酸セルトラリン、マレイン酸フルボキサミン等）、局所麻酔剤（塩酸リドカイン、塩酸プロカイン等）、泌尿器官用剤（塩酸オキシブチニン等）、骨格筋弛緩剤（塩酸チザニジン、塩酸エペリゾン、メシル酸プリジノール等）、自律神経用剤（塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン等）、抗パーキンソン剤（メシル酸ペルゴリド、メシル酸ブロモクリップチン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン等）、抗ヒスタミン剤（フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン等）、気管支拡張剤（塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール等）、強心剤（塩酸イソプレナリン、塩酸ドバミン等）、冠血管拡張剤（塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル等）、末梢血管拡張剤（クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等）、循環器官用剤（塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベニジピン、塩酸エホニジピン等）、不整脈用剤（塩酸プロプラノロール、塩酸アルプレノロール等）、抗アレルギー剤（フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等）、鎮暈剤（メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等）、セロトニン受容体拮抗制吐剤（塩酸オンダンセトロン等）、麻薬系の鎮痛剤（硫酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル等）、非ステロイド性消炎鎮痛剤（ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム等）、抗生素（エリスロマイシン、クロラムフェニコール等）、性ホルモン（プログステロン、エストラジオール等）、冠血管拡張剤（ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等）が挙げられる。

なおこれらの薬剤は単独で用いても2種類以上併用してもよく、分子型、無機塩あるいは有機塩のいずれの形態の薬物も当然含まれる。また、薬物は貼付

剤としての充分な透過量及び発赤等の皮膚への刺激性を考慮して、粘着層の組成全体の質量に基づいて、例えば、0.1～50 質量%の量で配合されることがある。

本発明の非水系マトリックス型貼付剤の基剤中に含ませる高分子としては、アクリル系高分子またはゴム系の高分子が用いられる。

アクリル系高分子としては、2-エチルヘキシルアクリレート、メチルアクリレート、ブチルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、2-エチルヘキシルメタアクリレート等に代表される(メタ)アクリル酸誘導体を少なくとも一種含有させて共重合したものであれば特にその限定は無いが、例えば、医薬品添加物事典2000(日本医薬品添加剤協会編集)に粘着剤として収載されているアクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、アクリル酸エステル・酢酸ビニルコポリマー、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン、アクリル樹脂アルカノールアミン液に含有するアクリル系高分子等の粘着剤、DURO-TAK アクリル粘着剤シリーズ(ナショナルスター・アンド・ケミカル社製)、オイドラギットシリーズ(樋口商会)等が使用出来る。

ゴム系の高分子としては、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体(以下、SISと略記する)、イソブレンゴム、ポリイソブチレン(以下、PIBと略記する)、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合(以下、SBSと略記する)、スチレン-ブタジエンゴム(以下、SBRと略記する)、ポリシロキサン等が挙げられ、その中で、SISとPIBが好ましく、特にSISが好ましい。

このような疎水性高分子は2種以上混合して使用しても良く、これら高分子の組成全体の質量に基づく配合量は、粘着剤層の形成及び充分な透過性を考慮して、好ましくは10～90 質量%、さらに好ましくは30～90 質量%、とくに好ましくは30～70 質量%の量であることができる。

本発明で用いられるシクロデキストリン誘導体とは、用いる薬物との複合体

の溶解性、皮膚安全性等を考慮して、シクロデキストリンを例えれば、エーテル化等することにより誘導体化したものをいい、本発明の目的を達成するものであればいずれのものを用いてもよい。

シクロデキストリン誘導体の置換度は、例えは、アルキル基等によるエーテル化置換の場合には、1～10のものが好ましい。

また、本発明に用いられるシクロシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体は、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンのいずれのシクロデキストリンを用いてもよく、用いる薬物、薬物との複合体の溶解性等を考慮して適宜選択して用いることができるが、なかでも β -シクロデキストリンが好ましく、 β -シクロデキストリンの2位と6位に2-ヒドロキシプロピル基が置換されたヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンが好ましい。さらに、薬物にプロカテロールまたはその塩を用いた場合、 β -シクロデキストリンとの複合体が、薬物にペルゴリドまたはその塩を用いた場合、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンとの複合体が、高い皮膚吸収性および皮膚刺激性の低下の点から好ましい。

シクロデキストリン誘導体およびシクロデキストリンの薬物に対する配合比（薬物：シクロデキストリン等）は、モル比が1:0.1～1:10が好ましい。

本発明においては、粘着層中にさらに有機酸を含有させることが望まれ、使用される有機酸としては、脂肪族（モノ、ジ、トリ）カルボン酸（例えは、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カプロン酸、カブリル酸、乳酸、マレイン酸、ビルピン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等）、芳香族カルボン酸（例えは、フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等）、アルキルスルホン酸（例えは、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等）、アルキルスルホン酸誘導体（例えは、N-2-ヒドロキシエチルピベリジン-N'-2-エタンスルホン酸（以下、「HEPES」と略記する）等）、コール酸誘導体（例えは、デヒドロコール酸等）を挙げることができ、その中でも酢酸、プロピオン酸、乳酸、サリチル酸が好ましく、特に酢酸が好ましい。またこれらの有機酸は、その塩または、塩との混合物を用いてもよい。

これらの有機酸は、貼付剤としての充分な透過量及び皮膚への刺激性を考慮すると、粘着剤層の組成全体の質量に基づいて、0.01～20質量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.1～15質量%、特に好ましくは0.1～10質量%の量で配合されることができる。

本発明の貼付剤の粘着層には吸収促進剤を含有させてもよく、使用され得る吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物のいずれでも良く、例えば炭素鎖数6～20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、アミド、またはエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテル（以上は飽和、不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状分枝状のいずれでもよい）、さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン（Azone）、エイゾン（Azone）誘導体、ピロチオデカン、グリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類（Span系）ポリソルベート系（Tween系）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系（HCO系）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ショ糖脂肪酸エステル類、植物油等が挙げられる。

具体的にはカプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸ラウリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイグノール、イソボルネオール、ネロール、d-1-カンフル、グリセリンモノカブリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレ

エート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HCO-60、ピロチオデカン、オリーブ油が好ましく、特にラウリルアルコール、イソステアリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、グリセリンモノカブリレート、グリセリンモノカブレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ピロチオデカンが好ましい。

このような吸収促進剤は2種以上混合して使用しても良く、貼付剤としての充分な透過性及び発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の質量に基づいて、0.01～20質量%であることが好ましく、さらに好ましくは0.05～10質量%、とくに好ましくは0.1～5質量%の量で配合することができる。

本発明の貼付剤の粘着層には可塑剤を含有させてもよく、またその可塑剤は湿式粉碎の溶媒としても使用できる。使用され得る可塑剤としては、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、シリコンオイル、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソブレンゴム）、液状脂肪酸エステル類（ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル）、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトン等が挙げられる。特に流動パラフィン、液状ポリブテン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシルが好ましい。

これらの成分は2種以上混合して使用しても良く、このような可塑剤の粘着層の組成全体に基づく配合量は、充分な透過性及び貼付剤としての充分な凝集

力の維持を考慮して合計で、好ましくは10～70質量%、さらに好ましくは10～60質量%、とくに好ましくは10～50質量%であることができる。

本発明の貼付剤の粘着層には粘着付与樹脂を含有させてもよく、使用され得る粘着付与樹脂としては、ロジン誘導体（例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリストールエステル等）、脂環族飽和炭化水素樹脂（例えばアルコンP100、荒川化学工業）、脂肪族系炭化水素樹脂（例えばクイントンB170、日本ゼオン）、テルペン樹脂（例えばクリアロンP-125、ヤスハラケミカル）、マレイン酸レジン等が挙げられる。特に水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂が好ましい。

このような粘着付与樹脂の粘着層の組成全体に基づく配合量は、貼付剤としての充分な粘着力及び剥離時の皮膚への刺激性を考慮して、好ましくは5～70質量%、さらに好ましくは5～60質量%、とくに好ましくは10～50質量%であることができる。

また、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤を用いることができ、抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒトログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール等が望ましい。充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が望ましい。架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が望ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が望ましい。紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体等が望ましい。

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤は、合計で、貼付剤の粘着層の組成全体の質量に基づいて、好ましくは 10 質量%以下、さらに好ましくは 5 質量%以下、とくに好ましくは 2 質量%以下の量で配合されることができる。

上記したような組成を有する薬物含有粘着層は、いずれの方法によっても製造することができる。例えば、薬物を含む基剤組成を熱融解させ、離型紙又は支持体に塗工後、支持体又は離型紙と張り合わせて本剤を得る。また、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離型紙又は支持体上に伸展して溶剤を乾燥除去後、支持体あるいは離型紙と張り合わせ本剤を得る。

粘着層の製造は、例えば、シクロデキストリン等と薬物を混合し、溶剤に溶解後、溶媒を乾燥させて混合物とし、さらに、混合物を、非水系外用マトリックス型貼付剤の基剤中に溶解もしくは分散させて得ることができる。上記で得られた混合物を、乾式もしくは湿式条件下で同じバッチ内で粉碎すると、複合体が非晶質化し、溶解度の改善につながり、好ましい。さらに、可塑剤、吸収促進剤、有機酸等を添加する場合は、予めシクロデキストリン等と薬物の混合物に添加した混合物を、乾式もしくは湿式条件下で同じバッチ内で粉碎した後、非水系外用マトリックス型貼付剤の基剤中に溶解もしくは分散させることが、上記と同様な理由から好ましい。

例えば、本発明の貼付剤は、上記粘着層の他、それを支持する支持体層及び粘着層上に設けられる離型紙層からなることができる。

支持体層は、伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができる。例えば布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート等、又はそれらの複合素材から選択される。

また、本発明の非水系マトリックス型貼付剤は、薬物とシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含む非水系の組成であれば、その他の構成や各構成部分の素材は、いずれの種類のものであってもよい。

実施例

以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。尚、実施例において、「%」は、全て質量%を意味するものとする。

実施例 1

S I S	2 0 . 0 %
P I B	1 0 . 0 %
水添ロジンエステル	3 4 . 0 %
流動パラフィン	2 0 . 0 %
酢酸ナトリウム	3 . 0 %
酢酸	2 . 0 %
β - C y D	5 . 0 %
ラウリン酸ジエタノールアミド	3 . 0 %
<u>塩酸プロカテロール</u>	<u>3 . 0 %</u>
全量	1 0 0 . 0 %

予め、塩酸プロカテロール、 β - C y D、流動パラフィン、ラウリン酸ジエタノールアミド、酢酸ナトリウム及び酢酸を湿式粉碎機にて粉碎した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。それを離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて非水系マトリックス型貼付剤を得た。

実施例 2

S I S	1 0 . 0 %
アクリル系ポリマー	2 0 . 0 %
(Duro-Tak 87-4098、ナショナルスター・チ&ケミカル社)	
脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP100)	3 0 . 0 %
酢酸ナトリウム	1 . 0 %
酢酸	3 . 0 %

流動パラフィン	20.0%
β -CyD	7.0%
ソルビタンモノラウレート	5.0%
<u>塩酸プロカテロール</u>	4.0%
全量	100.0%

予め、塩酸プロカテロール、 β -CyD、ソルビタンモノラウレート、流動パラフィン、酢酸ナトリウム及び酢酸を湿式粉碎機にて粉碎した後、トルエン・酢酸エチル混合溶媒に溶解した残りの成分と混合する。それを離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて非水系マトリックス型貼付剤を得た。

実施例3

SIS	10.0%
アクリル系ポリマー	16.0%
(Duro-Tak 87-4098、ナショナルスター・チ&ケミカル社)	
脂環族飽和炭化水素樹脂	32.0%
流動パラフィン	16.0%
ラウリルアルコール	3.0%
ラウリン酸ジエタノールアミド	5.0%
酢酸	4.0%
β -CyD	10.0%
<u>プロカテロール</u>	4.0%
全量	100.0%

予め、プロカテロール、 β -CyD、ラウリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、酢酸および流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、トルエン・酢酸エチル混合溶媒に溶解した残りの成分と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて非水系マトリックス型貼付剤を得た。

実施例 4

S I S	15.0%
アクリル系ポリマー (T S R、積水化学工業)	14.0%
水添ロジンエステル	25.0%
流動パラフィン	22.0%
H P - β - C y D	10.0%
酢酸ナトリウム	2.0%
ラウリン酸ジエタノールアミド	3.0%
<u>メシル酸ペルゴリド</u>	<u>9.0%</u>
全量	100.0%

予め、メシル酸ペルゴリド、H P - β - C y D、酢酸ナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミドおよび流動パラフィンを湿式粉碎機にて粉碎した後、ヘキサン・酢酸エチル混合溶媒に溶解した残りの成分と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて非水系マトリックス型貼付剤を得た。

実施例 5

S I S	10.0%
アクリル系ポリマー (Duro-Tak 87-4098、ナショナルスター・チ&ケミカル社)	20.0%
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP 100）	30.0%
酢酸ナトリウム	1.0%
酢酸	3.0%
流動パラフィン	18.0%
H P - β - C y D	7.0%
ソルビタンモノラウレート	5.0%
<u>メシル酸ペルゴリド</u>	<u>6.0%</u>
全量	100.0%

予め、メシル酸ペルゴリド、H P- β -C y D、ソルビタンモノラウレート、流動パラフィン及び酢酸ナトリウムを湿式粉碎機にて粉碎した後、トルエン・酢酸エチル混合溶媒に溶解した残りの成分と混合する。それを離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて非水系マトリックス型貼付剤を得た。

実施例 6

β -C y Dの代わりに α -C y Dを用いる以外は、他の成分及び試作工程は実施例 2 と同じとした。

実施例 7

β -C y Dの代わりに α -C y Dを用いる以外は、他の成分及び試作工程は実施例 3 と同じとした。

実施例 8

H P- β -C y Dの代わりに α -C y Dを用いる以外は、他の成分及び試作工程は実施例 5 と同じとした。

比較例

比較例 1

β -C y Dを含有させないこと以外は、他の成分及び試作工程は実施例 1 と同じとした。

比較例 2

β -C y Dを含有させないこと以外は、他の成分及び試作工程は実施例 2 と同じとした。

比較例 3

β -C y Dを含有させないこと以外は、他の成分及び試作工程は実施例 3 と

同じとした。

比較例 4

H P - β - C y D を含有させないこと以外は、他の成分及び試作工程は実施例 4 と同じとした。

比較例 5

H P - β - C y D を含有させないこと以外は、他の成分及び試作工程は実施例 5 と同じとした。

ヘアレスマウス皮膚透過試験

ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター層側にし、37°Cの温水を外周部に循環させたフロースルーセル (5 cm²) に装着した。角質層側に実施例 1 ~ 8 並びに比較例 1 ~ 5 において得られた製剤を貼付し、レセプター層に生理食塩水を用い、5 ml/時間 (hr) の速さで 1 時間毎に 18 時間までサンプリングを行った。各時間毎に得られたレセプター溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1 時間当たりの透過速度を算出し、定常状態での単位面積当たりの皮膚透過速度を決定した。結果を表 1、2 に示す。

ウサギ皮膚一次刺激性試験

実施例 1 ~ 5 において得られた製剤の皮膚一次刺激性をドレーズ法で試験した。得られたそれぞれの製剤での P I I 値を表 1 に示す。

製剤物性試験

実施例 1 ~ 5 で得られた製剤を、粘着力をプローブタックテスター及びビール測定機により、凝集力をクリープ測定機を用いて測定した。また、糸引きや溶液成分の滲みだし等は肉眼で判断した。その結果、製剤物性に問題無いものを○、問題あるものを×として評価した。その結果を表 1 に示す。

表1

	薬物皮膚透過速度	PII値	製剤物性
	($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$)		
実施例1	2.5	0.5	0
実施例2	1.8	0.4	0
実施例3	3.2	0.8	0
実施例4	6.0	1.0	0
実施例5	2.5	0.7	0

表2

	薬物皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$)
実施例6	0.4
実施例7	0.5
実施例8	1.4
比較例1	0.2
比較例2	0.1
比較例3	0.3
比較例4	2.2
比較例5	1.2

表1、2に示される結果から明らかであるように、本発明の各実施例において得られた非水系マトリックス型貼付剤は、各比較例において得られた製剤に比べて、薬物皮膚透過速度が高く、且つそれら実施例の製剤は皮膚刺激性及び製剤物性も実用に充分耐えられることが解った。さらに、薬物にプロカテロールまたはその塩を用いた場合には、 β -シクロデキストリンとの複合体が、薬物にペルゴリドまたはその塩を用いた場合には、 β -シクロデキストリン誘導体との複合体が、特に皮膚透過性が大きいことが確認され、薬物の種類およびシクロデキストリンの種類に応じて複合体の溶解性、安定性等が異なることが確認された。従って、目的に応じて適宜シクロデキストリンを選択し、複合体を形成することでその物性を変化させることができることが確認された。

産業上の利用可能性

本発明の経皮吸収型製剤によれば、薬物の皮膚透過性が得られたことから、薬物を皮膚を介して循環し血中に効率よく吸収することができる。また、全身性の非水系マトリックス型貼付剤においてその十分な効果が得られたことから、経口投与の場合に見られる消化器系の副作用や急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る中枢系の副作用も回避することができる。さらに、経皮吸収効果ばかりでなく、皮膚に対する刺激性が著しく低く、経皮適用を目的とする外用製剤としてとくに有効である。

請求の範囲

1. シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体からなる群から選択される1種または2種以上と1種または2種以上の薬物を非水系の基剤中に含むことを特徴とする、経皮吸収型製剤。
2. 経皮吸収型製剤が、非水系マトリックス型貼付剤であることを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。
3. シクロデキストリンおよび/またはシクロデキストリン誘導体と薬物とのモル比が、1:0.1~1:10であることを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。
4. シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体が、 β -シクロデキストリンおよび β -シクロデキストリン誘導体であることを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。
5. β -シクロデキストリン誘導体が、ヒドロキシプロビル- β -シクロデキストリンであることを特徴とする、請求項4に記載の経皮吸収型製剤。
6. 薬物が、塩基性の官能基を含有する薬物またはその化学的に許容可能な酸付加塩であることを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。
7. 薬物がプロカテロールまたはその化学的に許容される酸付加塩であり、 β -シクロデキストリンを含むことを特徴とする、請求項6に記載の経皮吸収型製剤。
8. 薬物がペルゴリドまたはその化学的に許容される酸付加塩であり、ヒドロキシプロビル- β -シクロデキストリンを含むことを特徴とする、請求項6に記載の経皮吸収型製剤。
9. 基剤が、ポリイソブレン、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリブタジエン、スチレンブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブチレン-スチレンブロック共重合体、ブチルゴム、天然ゴム、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、ポリシロキサン、アクリル系高分子からなる群から選択される1種または2種以上を含むことを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。

10. 基剤が、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体および／またはポリイソブチレンを含むことを特徴とする、請求項9に記載の経皮吸収型製剤。

11. アクリル系高分子が、アクリル酸エステルを少なくとも1種以上含むことを特徴とする、請求項9に記載の経皮吸収型製剤。

12. アクリル酸エステルが、アクリル酸2エチルヘキシルおよび／またはアクリル酸ブチルであることを特徴とする、請求項11に記載の経皮吸収型製剤。

13. 可塑剤を含むことを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。

14. 可塑剤が、鉛油、植物油、炭素数2～20の脂肪酸と炭素数2～20の脂肪アルコールとの脂肪酸エステル類からなる群から選択される1種または2種以上を含むことを特徴とする、請求項13に記載の経皮吸収型製剤。

15. 可塑剤が、流動パラフィン、ポリブテン、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシルからなる群から選択される1種または2種以上を含むことを特徴とする、請求項13に記載の経皮吸収型製剤。

16. 吸収促進剤を含むことを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。

17. 吸収促進剤が、ラウリン酸ジエタノールアミド、ソルビタンモノラウレート、グリセロールモノラウレート、グリセロールモノオレート、グリセロールモノカブリート、グリセロールモノカブリレート、ポリオキシエチレン(4)ーラウリルエーテル、ピロチオデカンからなる群から選択される1種または2種以上であることを特徴とする、請求項16に記載の経皮吸収型製剤。

18. 吸収促進剤が、ラウリン酸ジエタノールアミドおよび／またはソルビタンモノラウレートを含むことを特徴とする、請求項16に記載の経皮吸収型製剤。

19. 有機酸および／またはその化学的に許容可能な塩を含むことを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。

20. 有機酸が、酢酸、プロピオン酸、乳酸、サリチル酸からなる群から選択される1種または2種以上であることを特徴とする、請求項19に記載の経皮吸収型製剤。

21. 有機酸が、酢酸であることを特徴とする、請求項20に記載の経皮吸収

型製剤。

22. 薬物とシクロデキストリンおよび／またはシクロデキストリン誘導体を含む混合物を、非水系の基剤中に溶解もしくは分散させて得ることを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。

23. 混合物を、溶剤で溶解後、その溶媒を乾燥させて得ることを特徴とする、請求項22に記載の経皮吸収型製剤。

24. 混合物を、乾式もしくは湿式条件下で同じバッチ内で粉碎することにより得ることを特徴とする、請求項22に記載の経皮吸収型製剤。

25. 混合物が、さらに可塑剤を含むことを特徴とする、請求項22に記載の経皮吸収型製剤。

26. 混合物が、さらに吸収促進剤を含むことを特徴とする、請求項22に記載の経皮吸収型製剤。

補正書の請求の範囲【2003年1月23日(23.01.03)国際事務局受理:
出願当初の請求の範囲1、12及び20は補正された;
出願当初の請求の範囲19は取り下げられた。;他の請求の範囲は変更なし。(3頁)】

1. (補正後) シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体からなる群から選択される1種または2種以上と、1種または2種以上の薬物と、有機酸および/またはその化学的に許容可能な塩とを、非水系の基剤中に含む、経皮吸收型製剤。
2. 経皮吸收型製剤が、非水系マトリックス型貼付剤であることを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸收型製剤。
3. シクロデキストリンおよび/またはシクロデキストリン誘導体と薬物とのモル比が、1:0.1~1:10であることを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸收型製剤。
4. シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体が、 β -シクロデキストリンおよび β -シクロデキストリン誘導体であることを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸收型製剤。
5. β -シクロデキストリン誘導体が、ヒドロキシプロビル- β -シクロデキストリンであることを特徴とする、請求項4に記載の経皮吸收型製剤。
6. 薬物が、塩基性の官能基を含有する薬物またはその化学的に許容可能な酸付加塩であることを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸收型製剤。
7. 薬物がプロカテロールまたはその化学的に許容される酸付加塩であり、 β -シクロデキストリンを含むことを特徴とする、請求項6に記載の経皮吸收型製剤。
8. 薬物がペルゴリドまたはその化学的に許容される酸付加塩であり、ヒドロキシプロビル- β -シクロデキストリンを含むことを特徴とする、請求項6に記載の経皮吸收型製剤。
9. 基剤が、ポリイソブレン、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリブタジエン、スチレンブタジエン共重合体、スチレン-イソブレンースチレンブロック共重合体、スチレン-ブチレンースチレンブロック共重合体、ブチルゴム、天然ゴム、スチレン-ブタジエンースチレンブロック共重合体、ポリシロキサン、アクリル系高分子からなる群から選択される1種または2種以上を含むことを特

徴とする、請求項 1 に記載の経皮吸収型製剤。

10. 基剤が、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体および／またはポリイソブチレンを含むことを特徴とする、請求項 9 に記載の経皮吸収型製剤。

11. アクリル系高分子が、アクリル酸エステルを少なくとも 1 種以上含むことを特徴とする、請求項 9 に記載の経皮吸収型製剤。

12. (補正後) アクリル酸エステルが、アクリル酸 2-エチルヘキシルおよび／またはアクリル酸ブチルであることを特徴とする、請求項 11 に記載の経皮吸収型製剤。

13. 可塑剤を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の経皮吸収型製剤。

14. 可塑剤が、鉱油、植物油、炭素数 2～20 の脂肪酸と炭素数 2～20 の脂肪アルコールとの脂肪酸エステル類からなる群から選択される 1 種または 2 種以上を含むことを特徴とする、請求項 13 に記載の経皮吸収型製剤。

15. 可塑剤が、流動パラフィン、ポリブテン、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシルからなる群から選択される 1 種または 2 種以上を含むことを特徴とする、請求項 13 に記載の経皮吸収型製剤。

16. 吸収促進剤を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の経皮吸収型製剤。

17. 吸収促進剤が、ラウリン酸ジエタノールアミド、ソルビタンモノラウレート、グリセロールモノラウレート、グリセロールモノオレート、グリセロールモノカブレート、グリセロールモノカブリレート、ポリオキシエチレン (4) -ラウリルエーテル、ピロチオデカンからなる群から選択される 1 種または 2 種以上であることを特徴とする、請求項 16 に記載の経皮吸収型製剤。

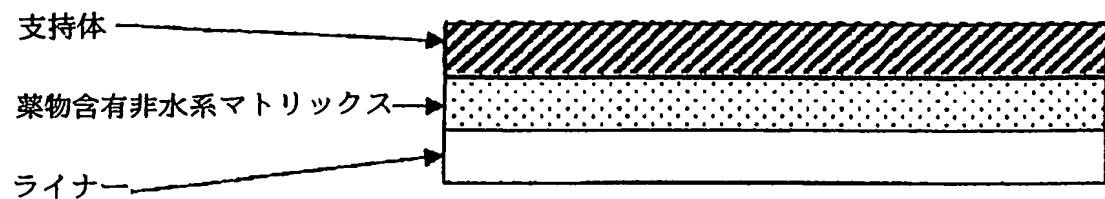
18. 吸収促進剤が、ラウリン酸ジエタノールアミドおよび／またはソルビタンモノラウレートを含むことを特徴とする、請求項 16 に記載の経皮吸収型製剤。

19. (削除)

20. (補正後) 有機酸が、酢酸、プロピオン酸、乳酸、サリチル酸からなる群から選択される 1 種または 2 種以上であることを特徴とする、請求項 1 に記載の経皮吸収型製剤。

21. 有機酸が、酢酸であることを特徴とする、請求項20に記載の経皮吸収型製剤。
22. 薬物とシクロデキストリンおよび／またはシクロデキストリン誘導体を含む混合物を、非水系の基剤中に溶解もしくは分散させて得ることを特徴とする、請求項1に記載の経皮吸収型製剤。
23. 混合物を、溶剤で溶解後、その溶媒を乾燥させて得ることを特徴とする、請求項22に記載の経皮吸収型製剤。
24. 混合物を、乾式もしくは湿式条件下で同じバッチ内で粉碎することにより得ることを特徴とする、請求項22に記載の経皮吸収型製剤。
25. 混合物が、さらに可塑剤を含むことを特徴とする、請求項22に記載の経皮吸収型製剤。
26. 混合物が、さらに吸収促進剤を含むことを特徴とする、請求項22に記載の経皮吸収型製剤。

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/40, 9/70, 47/10, 47/12, 47/14, 47/18, 47/20,
47/26, 47/32, 47/34, 47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/40, 9/70, 47/10, 47/12, 47/14, 47/18, 47/20,
47/26, 47/32, 47/34, 47/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4-275235 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 30 September, 1992 (30.09.92), Abstract; Claims; Par. No. [0047]; examples 9, 17 & JP 3207212 B & Chem.abstr., 1993, Vol.118 (Columbus, OH, USA), the abstract No.109706	1-26
A	JP 56-123912 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 29 September, 1981 (29.09.81), Claims; page 2, lower right column, lines 9 to 18; page 3, lower left column, line 6 to lower right column, line 12 & JP 2-40645 B 96:11681 & Chem.abstr., 1982, Vol.96 (Columbus, OH, USA), the abstract No.11681	1-12, 22-26 13-21

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 November, 2002 (11.11.02)

Date of mailing of the international search report
26 November, 2002 (26.11.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/08164

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 59-181212 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 15 October, 1984 (15.10.84), Page 2, upper right column, line 4 to lower right column, line 1; example 1 & Chem.abstr., 1985, Vol.102 (Columbus, OH, USA), the abstract No.32278	1-12,22-26 13-21
X A	JP 59-55825 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 31 March, 1984 (31.03.84), Page 2, upper left column, line 16 to lower left column, line 1; examples 1, 2 & JP 60-56687 B & Chem.abstr., 1984, Vol.101 (Columbus, OH, USA), the abstract No.43608	1-12,22-26 13-21

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl' A61K47/40, 9/70, 47/10, 47/12, 47/14, 47/18, 47/20, 47/26, 47/32, 47/34, 47/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl' A61K47/40, 9/70, 47/10, 47/12, 47/14, 47/18, 47/20, 47/26, 47/32, 47/34, 47/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 4-275235 A(久光製薬株式会社)1992.09.30 【要約】、【特許請求の範囲】、【0047】、実施例9, 17 & JP 3207212 B & Chem. abstr., 1993, Vol.118(Columbus, OH, USA), the abstract No.109706	1-26

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 11.11.02	国際調査報告の発送日 26.11.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 渡邉 下 告 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9284 

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X A	JP 56-123912 A(日東電気工業株式会社)1981.09.29 特許請求の範囲、第2ページ右下欄第9-18行、第3ページ左下欄第6行-右下欄第12行 & JP 2-40645 B 96:11681 & Chem. abstr., 1982, Vol.96(Columbus, OH, USA), the abstract No.11681	1-12, 22-26 13-21
X A	JP 59-181212 A(日東電気工業株式会社)1984.10.15 第2ページ右上欄第4行-右下欄第1行、実施例1 & Chem. abstr., 1985, Vol.102(Columbus, OH, USA), the abstract No.32278	1-12, 22-26 13-21
X A	JP 59-55825 A(日東電気工業株式会社)1984.03.31 第2ページ左上欄第16行-左下欄第1行、実施例1, 2 & JP 60-56687 B & Chem. abstr., 1984, Vol.101(Columbus, OH, USA), the abstract No.43608	1-12, 22-26 13-21